Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 120 del 26 maggio 1997 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Lunedì, 26 maggio 1997** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 104

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «TAXOTERE - Docetaxel».

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «TAXOTERE - Docetaxel»

Con decisione della Commissione Europea n. C (97) 62 del 16 gennaio 1997, notificata alla Repubblica italiana il 17 gennaio 1997, pervenuta a questa Amministrazione in data 10 febbraio 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale TAXOTERE - Docetaxel (iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/95/002/001-002) è stata così modificata:

a) l'allegato I (Riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituto con l'allegato I della predetta decisione;

b) l'allegato III (Etichettatura e foglio illustrativo) è sostituito con l'allegato II della predetta decisione.

ALLEGATO I

ALLEGATO I

RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconi monodose di TAXOTERE® contenenti docetaxel in forma di triidrato, corrispondente a 20 mg di docetaxel (anidro), in 0,5 ml di polisorbato 80. La soluzione viscosa contiene 40 mg/ml di docetaxel (anidro).

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per infusione - Soluzione per uso parenterale da diluire.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE.

TAXOTERE® (docetaxel) è indicato per il trattamento in monoterapia di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico:

a) resistenti o con recidiva dopo una precedente chemioterapia citotossica.

b) con recidiva durante una terapia citotossica adiuvante.

La terapia citotossica precedente deve includere un antraciclina.

L'utilizzo di docetaxel deve essere limitato a reparti specializzati nella somministrazione di terapie citotossiche e la sua somministrazione deve essere effettuata sotto il controllo di un oncologo specializzato.

4.2. POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE

DOSAGGIO RACCOMANDATO:

Il dosaggio raccomandato di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m² in infusione endovenosa di un'ora ogni tre settimane (si veda "ISTRUZIONI E MODALITA' D'USO"). I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione, specialmente durante la prima e la seconda infusione di docetaxel, a causa del rischio di reazioni di ipersensibilità (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO").
Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al dì (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità.

ADATTAMENTO DELLA POSOLOGIA DURANTE IL TRATTAMENTO:

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è $\geq$ 1500 cellule/mm³. Nei pazienti in corso di terapia con docetaxel in cui compaia una neutropenia febbrile, una conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o ingravescenti, o neuropatia periferica grave, il dosaggio di docetaxel deve essere ridotto da 100 mg/m² a 75 mg/m². Se le suddette reazioni dovessero persistere con un dosaggio di 75 mg/m², il dosaggio deve essere ridotto da 75 mg/m² a 55 mg/m² o si deve interrompere la terapia.

POPOLAZIONI PARTICOLARI:

Pazienti con insufficienza epatica:
Sulla base dei dati farmacocinetici, in pazienti che presentino contemporaneamente aumento delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori a 1,5 volte il limite superiore del normale intervallo (LSN) e di fosfatasi alcalina superiore di 2,5 volte LSN, la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m² (si veda "**SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO**" e "**PROPRIETA' FARMACOCINETICHE**"). Nei pazienti con valori sierici di bilirubina superiori al LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN associati a valori di fosfatasi alcalina superiori di 6 volte il LSN, non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e il docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Bambini: La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nei bambini non è stata ancora accertata.

Anziani: Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani.

4.3. CONTROINDICAZIONI

Il docetaxel è controindicato nei pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità al farmaco o al polisorbato 80.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato nei pazienti con una conta iniziale di neutrofili <1500 cellule/mm³.

Il docetaxel non deve assolutamente essere usato dalle donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave, in mancanza di dati disponibili (si veda "**SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO**" e "**POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE**").

4.4. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO

Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al dì (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "**POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE**").

Gravi reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da ipotensione, broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono comparse approssimativamente nel 5,3 % dei pazienti in terapia con docetaxel.

EMATOLOGIA

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 8 giorni (valore mediano) ma nei pazienti trattati precedentemente a forti dosi questo intervallo può essere abbreviato. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo. I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finchè il valore dei neutrofili non ritorni $\geq$ a 1500 cellule/mm³ (si veda "**POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE**").

In caso di grave neutropenia (< 500 cellule/mm³ per sette giorni o più) nel corso di un ciclo di docetaxel, si raccomanda di ridurre la dose nei successivi cicli terapeutici o di adottare appropriate misure sintomatiche.

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee localizzate non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia reazioni gravi, come ipotensione grave, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

REAZIONI CUTANEE

E' stato osservato eritema cutaneo localizzato alle estremità (palmo delle mani e pianta dei piedi) con edema seguito da desquamazione. Sintomi gravi quali eruzioni seguite da desquamazione che hanno portato alla interruzione o alla sospensione del trattamento con docetaxel sono state osservate nel 5,9% dei pazienti (si veda "**POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE**"). Non é stata osservata epidermolisi bollosa.

RITENZIONE DI LIQUIDI

Se non controindicati, una premedicazione con corticosteroidi orali quali ad esempio desametazone 16 mg al giorno (es. 8 mg BID) per 5 giorni a partire dal giorno precedente la somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi, così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "**POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE**").
I pazienti con grave ritenzione di liquidi, come versamento pleurico, pericardico e ascite, devono essere monitorati attentamente.

PAZIENTI CON DISFUNZIONI EPATICHE

In pazienti trattati con docetaxel a dosi di 100 mg/m^2 che abbiano valori delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori di 1,5 volte il LSN unitamente ad aumento della fosfatasi alcalina di 2,5 volte il LSN e alto il rischio di sviluppare gravi reazioni avverse quali morte tossica, compresa sepsi ed emorragia gastrointestinale che può risultare fatale, neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatiti e astenia. Pertanto nei pazienti con dati di funzionalità epatica elevati la dose raccomandata di docetaxel e di 75 mg/m^2 e gli esami di controllo della funzionalità epatica devono essere condotti prima del trattamento e prima di ogni ciclo (si veda "Posologia e metodo di somministrazione"). Nei pazienti che abbiano valori sierici di bilirubina > LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN unitamente a fosfatasi alcalina superiore di 6 volte il LSN non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

SISTEMA NERVOSO

Una neurotossicità periferica grave è stata osservata nel 4,1% dei pazienti e richiede una riduzione della dose (si veda "**POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE**").

ALTRO

Devono essere adottate misure contraccettive durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo la sua sospensione.

4.5. INTERAZIONI

Non vi sono studi eseguiti ad hoc per valutare le interazioni farmacologiche del docetaxel.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla somministrazione contemporanea di composti inducenti o inibenti il citocromo P450 3A o che vengano da questo metabolizzati (e possano perciò' inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporine, terfenadina, ketoconazolo, eritromicina e troleandomicina. Di conseguenza usare cautela nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con tali farmaci per il rischio potenziale di interazioni importanti.

Il docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione in vivo tra docetaxel e terapie concomitanti, le interazioni in vitro tra farmaci strettamente legati alle proteine quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametoxazolo e sodio valproato non hanno evidenziato influenze sul legame di docetaxel alle proteine. Inoltre il desametazone non modifica il legame proteico di docetaxel. Il docetaxel non influenza il legame della digitossina.

4.6. USO IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Non sono stati effettuati studi nella donna in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri farmaci citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo docetaxel non deve essere somministrato a donne gravide. Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare il rischio di una gravidanza e di avvisare immediatamente il medico curante nel caso in cui ciò avvenga.

Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non è noto se sia escreto nel latte materno. Di conseguenza, data la potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con docetaxel.

4.7. EFFETTI SULLA GUIDA E SULL'USO DI MACCHINE

E' improbabile che docetaxel abbia influenza sulla capacità di guidare o di utilizzare macchine.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

La valutazione delle reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di docetaxel è stata effettuata su 1312 pazienti con test di funzionalità epatica nella norma prima del trattamento, che hanno assunto il farmaco alla dose iniziale programmata di 100 mg/m^2 in infusione endovenosa di un'ora indipendentemente dalla premedicazione. Questi pazienti sono stati reclutati in 36 studi clinici eseguiti in Europa e Nord America (514 con tumore alla mammella, 798 con altri tipi di tumore).

EMATOLOGIA

La reazione avversa più frequentemente comparsa nel corso del trattamento con docetaxel (in pazienti non trattati con G-CSF) era la neutropenia, reversibile e non cumulativa. La mediana del nadir era di 7 giorni e la durata mediana di neutropenia grave (< 500 $cellule/mm^3$) era di 7 giorni. Una neutropenia grave e comparsa nel 56,4% dei cicli (76,4% dei pazienti) e la sua durata è stata superiore a 7 giorni nel 3,5% dei cicli valutabili.

Nel 11,8% dei pazienti (3% dei cicli) alla neutropenia (< 500 $cellule/mm^3$) era associata febbre e si sono osservate infezioni gravi associate ad una conta dei neutrofili <500 $cellule/mm^3$ nel 4,6% dei pazienti (1,2% dei cicli). Nel 20% dei pazienti (6% dei cicli) sono stati descritti episodi infettivi, gravi (tra cui sepsi e polmonite) nel 5,7% dei pazienti (1,4% dei cicli) e fatali in circa l'1,7% dei pazienti.

Trombocitopenia (< 100.000 $cellule/mm^3$) è stata riportata nel 7,8% dei pazienti. Nel 2,4% dei pazienti sono stati riportati episodi di sanguinamento che raramente erano associati ad una trombocitopenia grave (< 50.000 $cellule/mm^3$).
Nel 90,4% dei pazienti è stata osservata anemia (< 11 g/dl), grave nel 8,9% dei casi (< 8 g/dl).

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA

Reazioni di ipersensibilità, solitamente da lievi a moderate, sono comparse nel 25,9% dei pazienti (9,4% dei cicli) entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel.
I sintomi più frequentemente descritti sono stati vampate, esantema con o senza prurito, difficoltà di respiro, mal di schiena, dispnea e reazioni febbrili da farmaco o brividi.

Reazioni gravi caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono state osservate nel 5,3% dei pazienti. Queste reazioni si sono risolte con la sospensione del trattamento e una appropriata terapia.

REAZIONI CUTANEE

Nel 56,6% dei casi si sono osservate reazioni cutanee reversibili generalmente da lievi a moderate. Il 73% delle stesse sono risultate reversibili entro 21 giorni. Queste risultavano caratterizzate da un esantema con eruzioni localizzate principalmente ai piedi ed alle mani, ma anche alle braccia, al viso o al torace, frequentemente associate a prurito. Le eruzioni generalmente comparivano entro una settimana dall'infusione di docetaxel, scomparivano prima della successiva infusione e non erano invalidanti. Meno frequentemente (5,9% dei casi) sono stati riportati sintomi gravi, come eruzione seguita da desquamazione, che raramente hanno comportato l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel.
Nel 27,9% dei pazienti sono stati riportati disturbi ungueali, caratterizzati da ipo od iperpigmentazione e talvolta dolore e onicolisi (2,6% dei casi).

RITENZIONE DI LIQUIDI

E' stata osservata ritenzione di liquidi nel 50% (5,3% grave) dei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione suggerita in confronto all'81,6% (22,4% grave) dei pazienti senza premedicazione.
Sono state riportate reazioni quali edema periferico e meno frequentemente versamento pleurico, versamento pericardico, ascite, lacrimazione con o senza congiuntivite ed aumento ponderale. L'edema periferico inizia generalmente agli arti inferiori e può divenire generalizzato con un aumento ponderale di 3 kg o più. La ritenzione di liquidi è cumulativa sia per incidenza che per gravità. L'insorgenza di ritenzione di liquidi moderata o grave è ritardata (dose cumulativa mediana: 745,6 mg/m^2), nei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione in confronto ai pazienti senza premedicazione (dose cumulativa mediana: 489,7 mg/m^2), tuttavia è stata riportata anche in alcuni pazienti durante i primi cicli di terapia. La sospensione del trattamento è stata necessaria nel 2% dei pazienti che hanno ricevuto premedicazione come raccomandato. Il tempo mediano di reversibilità della ritenzione di liquidi è stato di 29 settimane (da 0 a 42 + settimane) nei pazienti con idonea premedicazione.
La ritenzione dei liquidi non è stata accompagnata da episodi acuti di oliguria o ipotensione.
Raramente la disidratazione è risultata associata a ritenzione di liquidi.

APPARATO DIGERENTE

Effetti gastroenterici, come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale, sono stati osservati nel 40,5%, 24,5%, 40,6% e 7,3% rispettivamente dei casi trattati, con un'incidenza di reazioni gravi del 4%, 3%, 4% e 1% rispettivamente.
Anoressia è stata osservata nel 16,8% dei pazienti e raramente è risultata grave. Costipazione è stata osservata nel 9,3% dei casi (0,2% grave). Stomatiti ed esofagiti sono state riportate rispettivamente nel 41,8% (5,3% grave) e 1% (0,4% grave) dei pazienti.
Emorragia gastrointestinale è stata osservata nell'1,4% dei pazienti (0,3% grave).

SISTEMA NERVOSO

Nel 45,9% dei pazienti sono comparsi sintomi neurosensitivi da lievi a moderati quali parestesia, disestesia o dolore compreso quello di tipo urente, che sono stati considerati gravi nel 4,1% dei casi.

Sintomi neuromotori, caratterizzati principalmente da debolezza, sono stati osservati nel 13,8% dei pazienti ed erano gravi solo nel 4% dei casi.

I sintomi scomparivano spontaneamente entro 3 mesi nel 35,3% dei pazienti per i quali sono disponibili dati di neurotossicità.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Nel 3,8% dei pazienti è comparsa ipotensione che ha richiesto una terapia nello 0,7% dei casi. Nel 4,1% dei pazienti sono comparsi disturbi del ritmo, gravi nello 0,7% dei casi. Altre reazioni cardiovascolari clinicamente significative comprendono ipertensione (2,4%) o insufficienza cardiaca (0,46%); la correlazione tra questi eventi e la somministrazione di docetaxel non è stata chiaramente dimostrata.

REAZIONI NEL SITO DI INFUSIONE

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi, sono comparse nel 5,6% dei pazienti e consistevano in iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della cute, flebite o stravaso e rigonfiamento venoso.

FEGATO

Aumento di ASAT, ALAT, bilirubinemia e fosfatasi alcalina maggiori di 2.5 volte i limiti superiori della norma sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti.

ALTRI EFFETTI

Alopecia è stata osservata nel 79% dei pazienti, ma è stata considerata grave solo nel 67%. L'alopecia era reversibile nel 13% dei pazienti per i quali sono disponibili i dati; il tempo mediano di recupero è stato di 22 settimane dopo l'iniziale perdita di capelli. Astenia è stata osservata nel 62,6% dei pazienti, grave nell'11,2% dei casi. Artralgie e mialgie generalmente di grado lieve o moderato sono state osservate nell'8,6% e 20% dei pazienti rispettivamente.

Dispnea è stata riportata nel 16,1% (2,7% grave) dei pazienti ed è risultata frequentemente associata a reazioni acute di ipersensibilità, infezioni respiratorie e interessamento tumorale dei polmoni.
Dolore generalizzato o localizzato è stato osservato nel 16,5% dei pazienti, grave nello 0,8% dei casi.
Dolore toracico è stato osservato nel 4,5% dei pazienti (0,4% grave) senza alcun coinvolgimento cardiaco o respiratorio.

4.9. SOVRADOSAGGIO

Sono stati riportati due casi di sovradosaggio. Un paziente ha ricevuto 150 mg/m^2 e un altro 200 mg/m^2 in un'ora di infusione. In entrambi si sono osservate grave neutropenia, lieve astenia, reazioni cutanee e lieve parestesia che sono totalmente regredite.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ricoverato in una unità specializzata e le funzioni vitali strettamente controllate. Non si conosce un antidoto per il sovradosaggio di docetaxel. Le principali precoci complicazioni del sovradosaggio dovrebbero consistere in depressione midollare, neurotossicità periferica e mucosite.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE, TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

5.1. PROPRIETA FARMACODINAMICHE

Gruppo farmacoterapeutico: farmaco antineoplastico, Codice ATC: L01CD.

5.1.1. DATI PRECLINICI

Il docetaxel è un farmaco antineoplastico che agisce favorendo l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili e inibisce la loro disaggregazione, portando così ad una notevole diminuzione di tubulina libera. Il legame di docetaxel ai microtubuli non altera il numero dei protofilamenti.

Il docetaxel *in vitro* spezza il sistema microtubulare cellulare che è essenziale per funzioni vitali della cellula quali la mitosi e l'interfase.

Il docetaxel *in vitro* è citotossico nei confronti di varie linee tumorali murine ed umane e di tumori umani asportati recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Docetaxel raggiunge concentrazioni intra-cellulari elevate e durature. Inoltre docetaxel è attivo su alcune linee cellulari (ma non tutte) esprimenti un eccesso di glicoproteina-p, codificata dal gene di multiresistenza ai farmaci. *In vivo*, docetaxel ha sperimentalmente un ampio spettro di azione nei confronti di tumori murini in stadio avanzato, e tumori umani innestati, indipendentemente dallo schema posologico.

5.1.2. DATI CLINICI

TUMORE DELLA MAMMELLA

Sei studi di Fase II sono stati condotti in pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico. Un totale di 117 pazienti non hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente non trattati) mentre i 111 pazienti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente trattati) comprendevano 83 pazienti nei quali il tumore è progredito durante la terapia con antraciclina (antraciclino-resistenti). In questi studi clinici il docetaxel è stato somministrato alla dose di 100 mg/m^2 per infusione della durata di un'ora ogni tre settimane.

La percentuale totale di risposta (PTR) é stata del 56% nei pazienti resistenti alle antracicline con un 4,4% di risposte complete (RC). Un 46% di PTR é stato osservato nei pazienti refrattari alla antracicline, con un 7,3% di RC. La durata mediana della risposta é stata di 27 settimane nei pazienti resistenti alle antracicline e di 28 settimane nei pazienti refrattari alle antracicline. Il tempo mediano di sopravvivenza e statò di 11 mesi nei pazienti resistenti alle antracicline.

E' stato osservato un più alto tasso di risposta nei pazienti con metastasi viscerali, 53,1% nel sottogruppo dei 49 pazienti resistenti alle antracicline.

Un tasso di risposta significativo del 40% è stato osservato in pazienti con metastasi epatiche e del 63,2% in pazienti con tumori dei tessuti molli.

Tuttavia, data la mancanza di studi clinici comparativi randomizzati, non é ancora stato stabilito l'esatto rapporto rischio/beneficio.

5.2. CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di 20-115 mg/m^2 in studi di Fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi α, β e γ rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Dopo la somministrazione di 100 mg/m^2 per infusione di un'ora è stato

ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7 mcg/ml, con una corrispondente AUC di 4.6 h.mcg/ml. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 l/h/m^2 e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

Uno studio con ^{14}C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole di prodotto immodificato.
Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di Fase I. La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente. In un piccolo numero di pazienti (n=23) con risultati biochimici che suggerivano una moderata disfunzione epatica (ALAT, ASAT > 1,5 volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina > 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (si veda "**POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE**"). La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di fluidi grave.

5.3. DATI PRECLINICI DI TOLLERABILITA

La potenzialità cancerogenica di docetaxel non è stata studiata.

Il docetaxel si è dimostrato mutageno nel test *in vitro* di aberrazione cromosomiale in cellule CHO-K1 e *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia docetaxel non è mutageno nel test di Ames o nel test di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati sono consistenti con l'attività farmacologica di docetaxel.

Reazioni avverse sugli organi genitali maschili, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. ECCIPIENTI

Ogni ml di soluzione di docetaxel contiene 40 mg di docetaxel anidro e 1040 mg di polisorbato 80. Ogni ml di solvente contiene etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. INCOMPATIBILITA

Non note.

6.3. DURATA DI STABILITA

I flaconi integri di TAXOTERE® concentrato per infusione devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa. La stabilità in queste condizioni è di 12 mesi per TAXOTERE® 20 mg. Il congelamento non altera il prodotto.

6.4. SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

I flaconi integri devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa.

6.5. CARATTERISTICHE E CAPACITA DEL CONTENITORE

Flaconcino di TAXOTERE® 20 mg

Il flaconcino di TAXOTERE® 20 mg, ha una capacità di 7 ml, e in vetro chiaro con una capsula verde rimovibile.
Il flaconcino di TAXOTERE® 20 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
Ogni flaconcino di TAXOTERE® 20 mg contiene 0,59 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 23,6 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE® per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE®, il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 2 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 20 mg per flaconcino.

Flaconcino di solvente per TAXOTERE ® 20 mg

Il solvente per TAXOTERE® 20 mg è contenuto in un flaconcino di 7 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
Il solvente per TAXOTERE® 20 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE® 20 mg contiene 1,83 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE® 20 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE® 20 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

TAXOTERE® (Docetaxel) 20 mg

Ogni blister contiene un flacone monodose di TAXOTERE® (docetaxel) equivalente a 20 mg di docetaxel (anidro) in 0,5 ml di polisorbato (volume effettivo: 23,6 mg/0,59 ml) e una singola fiala di solvente per TAXOTERE® contenente 1,83 ml di etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.6. ISTRUZIONI E MODALITA D'USO

RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE® è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

a) Preparazione della soluzione pronta per l'uso di TAXOTERE® (10 mg docetaxel/ml)

Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE® necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.
Usando una siringa graduata con ago aspirare l'intero contenuto del flaconcino di TAXOTERE®
Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE®.

Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).

La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel ed è stabile per 8 ore in frigorifero o a temperatura ambiente.

b) Preparazione della soluzione per infusione

Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini di soluzione prediluita per mezzo di una siringa graduata con ago.
Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.
Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 240 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,9 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

La soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa il più presto possibile dopo la sua preparazione, per infusione della durata di 1 ora a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione perfusionale di TAXOTERE® deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

MODALITA DI ELIMINAZIONE
Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE® devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

7. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron,
92165 Antony Cedex
Francia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/002/001

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

27 Novembre 1995

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

7 Ottobre 1996

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconi monodose di TAXOTERE® contenenti docetaxel in forma di triidrato, corrispondente a 80 mg di docetaxel (anidro), in 2,0 ml di polisorbato 80. La soluzione viscosa contiene 40 mg/ml di docetaxel (anidro).

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per infusione - Soluzione per uso parenterale da diluire.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

TAXOTERE® (docetaxel) è indicato per il trattamento in monoterapia di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico:

a) resistenti o con recidiva dopo una precedente chemioterapia citotossica.

b) con recidiva durante una terapia citotossica adiuvante.

La terapia citotossica precedente deve includere un antraciclina.

L'utilizzo di docetaxel deve essere limitato a reparti specializzati nella somministrazione di terapie citotossiche e la sua somministrazione deve essere effettuata sotto il controllo di un oncologo specializzato.

4.2. POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE

DOSAGGIO RACCOMANDATO:

Il dosaggio raccomandato di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m² in infusione endovenosa di un'ora ogni tre settimane (si veda "ISTRUZIONI E MODALITA' D'USO"). I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione, specialmente durante la prima e la seconda infusione di docetaxel, a causa del rischio di reazioni di ipersensibilità (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO").
Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al di (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità.

ADATTAMENTO DELLA POSOLOGIA DURANTE IL TRATTAMENTO:

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1500 cellule/mm³. Nei pazienti in corso di terapia con docetaxel in cui compaia una neutropenia febbrile, una conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o ingravescenti, o neuropatia periferica grave, il dosaggio di docetaxel deve essere ridotto da 100 mg/m² a 75 mg/m². Se le suddette reazioni dovessero persistere con un dosaggio di 75 mg/m², il dosaggio deve essere ridotto da 75 mg/m² a 55 mg/m² o si deve interrompere la terapia.

POPOLAZIONI PARTICOLARI:

Pazienti con insufficienza epatica:
Sulla base dei dati farmacocinetici, in pazienti che presentino contemporaneamente aumento delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori a 1,5 volte il limite superiore del normale intervallo (LSN) e di fosfatasi alcalina superiore di 2,5 volte LSN, la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m² (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO" e "PROPRIETA' FARMACOCINETICHE"). Nei pazienti con valori sierici di bilirubina superiori al LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN associati a valori di fosfatasi alcalina superiori di 6 volte il LSN, non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e il docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Bambini: La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nei bambini non è stata ancora accertata.

Anziani: Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani.

4.3. CONTROINDICAZIONI

Il docetaxel è controindicato nei pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità al farmaco o al polisorbato 80.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato nei pazienti con una conta iniziale di neutrofili <1500 cellule/mm³.

Il docetaxel non deve assolutamente essere usato dalle donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave, in mancanza di dati disponibili (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO" e "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

4.4. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO

Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al dì (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

Gravi reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da ipotensione, broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono comparse approssimativamente nel 5,3 % dei pazienti in terapia con docetaxel.

EMATOLOGIA

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 8 giorni (valore mediano) ma nei pazienti trattati precedentemente a forti dosi questo intervallo può essere abbreviato. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo. I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finchè il valore dei neutrofili non ritorni $\geq$ a 1500 cellule/mm³ (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

In caso di grave neutropenia (< 500 cellule/mm³ per sette giorni o più) nel corso di un ciclo di docetaxel, si raccomanda di ridurre la dose nei successivi cicli terapeutici o di adottare appropriate misure sintomatiche.

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee localizzate non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia reazioni gravi, come ipotensione grave, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

REAZIONI CUTANEE

E' stato osservato eritema cutaneo localizzato alle estremità (palmo delle mani e pianta dei piedi) con edema seguito da desquamazione. Sintomi gravi quali eruzioni seguite da desquamazione che hanno portato alla interruzione o alla sospensione del trattamento con docetaxel sono state osservate nel 5,9% dei pazienti (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE"). Non é stata osservata epidermolisi bollosa.

RITENZIONE DI LIQUIDI

Se non controindicati, una premedicazione con corticosteroidi orali quali ad esempio desametazone 16 mg al giorno (es. 8 mg BID) per 5 giorni a partire dal giorno precedente la somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi, così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").
I pazienti con grave ritenzione di liquidi, come versamento pleurico, pericardico e ascite, devono essere monitorati attentamente.

PAZIENTI CON DISFUNZIONI EPATICHE

In pazienti trattati con docetaxel a dosi di 100 mg/m^2 che abbiano valori delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori di 1,5 volte il LSN unitamente ad aumento della fosfatasi alcalina di 2,5 volte il LSN e alto il rischio di sviluppare gravi reazioni avverse quali morte tossica, compresa sepsi ed emorragia gastrointestinale che può risultare fatale, neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatiti e astenia. Pertanto nei pazienti con dati di funzionalità epatica elevati la dose raccomandata di docetaxel e di 75 mg/m^2 e gli esami di controllo della funzionalità epatica devono essere condotti prima del trattamento e prima di ogni ciclo (si veda "Posologia e metodo di somministrazione"). Nei pazienti che abbiano valori sierici di bilirubina > LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN unitamente a fosfatasi alcalina superiore di 6 volte il LSN non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

SISTEMA NERVOSO

Una neurotossicità periferica grave è stata osservata nel 4,1% dei pazienti e richiede una riduzione della dose (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

ALTRO

Devono essere adottate misure contraccettive durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo la sua sospensione.

4.5. INTERAZIONI

Non vi sono studi eseguiti ad hoc per valutare le interazioni farmacologiche del docetaxel.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla

somministrazione contemporanea di composti inducenti o inibenti il citocromo P450 3A o che vengano da questo metabolizzati (e possano perciò' inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporine, terfenadina, ketoconazolo, eritromicina e troleandomicina. Di conseguenza usare cautela nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con tali farmaci per il rischio potenziale di interazioni importanti..

Il docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione in vivo tra docetaxel e terapie concomitanti, le interazioni in vitro tra farmaci strettamente legati alle proteine quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametoxazolo e sodio valproato non hanno evidenziato influenze sul legame di docetaxel alle proteine. Inoltre il desametazone non modifica il legame proteico di docetaxel. Il docetaxel non influenza il legame della digitossina.

4.6. USO IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Non sono stati effettuati studi nella donna in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri farmaci citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo docetaxel non deve essere somministrato a donne gravide. Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare il rischio di una gravidanza e di avvisare immediatamente il medico curante nel caso in cui ciò avvenga.

Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non e noto se sia escreto nel latte materno. Di conseguenza, data la potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con docetaxel.

4.7. EFFETTI SULLA GUIDA E SULL'USO DI MACCHINE

E' improbabile che docetaxel abbia influenza sulla capacità di guidare o di utilizzare macchine.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

La valutazione delle reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di docetaxel è stata effettuata su 1312 pazienti con test di funzionalità epatica nella norma prima del trattamento, che hanno assunto il farmaco alla dose iniziale programmata di 100 mg/m^2 in infusione endovenosa di un'ora indipendentemente dalla premedicazione. Questi pazienti sono stati reclutati in 36 studi clinici eseguiti in Europa e Nord America (514 con tumore alla mammella, 798 con altri tipi di tumore).

EMATOLOGIA

La reazione avversa più frequentemente comparsa nel corso del trattamento con docetaxel (in pazienti non trattati con G-CSF) era la neutropenia, reversibile e non cumulativa. La mediana del nadir era di 7 giorni e la durata mediana di neutropenia grave (< 500 cellule/mm^3) era di 7 giorni. Una neutropenia grave e comparsa nel 56,4% dei cicli (76,4% dei pazienti) e la sua durata è stata superiore a 7 giorni nel 3,5% dei cicli valutabili.

Nel 11,8% dei pazienti (3% dei cicli) alla neutropenia (< 500 cellule/mm^3) era associata febbre e si sono osservate infezioni gravi associate ad una conta dei neutrofili <500 cellule/mm^3 nel 4,6% dei pazienti (1,2% dei cicli). Nel 20% dei pazienti (6% dei cicli) sono stati descritti episodi infettivi, gravi (tra cui sepsi e polmonite) nel 5,7% dei pazienti (1,4% dei cicli) e fatali in circa l'1,7% dei pazienti.

Trombocitopenia (< 100.000 cellule/mm^3) è stata riportata nel 7,8% dei pazienti. Nel 2,4% dei pazienti sono stati riportati episodi di sanguinamento che raramente erano associati ad una trombocitopenia grave (< 50.000 cellule/mm^3).
Nel 90,4% dei pazienti è stata osservata anemia (< 11 g/dl), grave nel 8,9% dei casi (< 8 g/dl).

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA

Reazioni di ipersensibilità, solitamente da lievi a moderate, sono comparse nel 25,9% dei pazienti (9,4% dei cicli) entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel. I sintomi più frequentemente descritti sono stati vampate, esantema con o senza prurito, difficoltà di respiro, mal di schiena, dispnea e reazioni febbrili da farmaco o brividi.

Reazioni gravi caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono state osservate nel 5,3% dei pazienti. Queste reazioni si sono risolte con la sospensione del trattamento e una appropriata terapia.

REAZIONI CUTANEE

Nel 56,6% dei casi si sono osservate reazioni cutanee reversibili generalmente da lievi a moderate. Il 73% delle stesse sono risultate reversibili entro 21 giorni. Queste risultavano caratterizzate da un esantema con eruzioni localizzate principalmente ai piedi ed alle mani, ma anche alle braccia, al viso o al torace, frequentemente associate a prurito. Le eruzioni generalmente comparivano entro una settimana dall'infusione di docetaxel, scomparivano prima della successiva infusione e non erano invalidanti. Meno frequentemente (5,9% dei casi) sono stati riportati sintomi gravi, come eruzione seguita da desquamazione, che raramente hanno comportato l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel.

Nel 27,9% dei pazienti sono stati riportati disturbi ungueali, caratterizzati da ipo od iperpigmentazione e talvolta dolore e onicolisi (2,6% dei casi).

RITENZIONE DI LIQUIDI

E' stata osservata ritenzione di liquidi nel 50% (5,3% grave) dei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione suggerita in confronto all'81,6% (22,4% grave) dei pazienti senza premedicazione.
Sono state riportate reazioni quali edema periferico e meno frequentemente versamento pleurico, versamento pericardico, ascite, lacrimazione con o senza congiuntivite ed aumento ponderale. L'edema periferico inizia generalmente agli arti inferiori e può divenire generalizzato con un aumento ponderale di 3 kg o più. La ritenzione di liquidi è cumulativa sia per incidenza che per gravità. L'insorgenza di ritenzione di liquidi moderata o grave è ritardata (dose cumulativa mediana: 745,6 mg/m^2), nei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione in confronto ai pazienti senza premedicazione (dose cumulativa mediana: 489,7 mg/m^2), tuttavia è stata riportata anche in alcuni pazienti durante i primi cicli di terapia. La sospensione del trattamento è stata necessaria nel 2% dei pazienti che hanno ricevuto premedicazione come raccomandato. Il tempo mediano di reversibilità della ritenzione di liquidi è stato di 29 settimane (da 0 a 42 + settimane) nei pazienti con idonea premedicazione.
La ritenzione dei liquidi non è stata accompagnata da episodi acuti di oliguria o ipotensione.
Raramente la disidratazione è risultata associata a ritenzione di liquidi.

APPARATO DIGERENTE

Effetti gastroenterici, come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale, sono stati osservati nel 40,5%, 24,5%, 40,6% e 7,3% rispettivamente dei casi trattati, con un'incidenza di reazioni gravi del 4%, 3%, 4% e 1% rispettivamente.
Anoressia è stata osservata nel 16,8% dei pazienti e raramente è risultata grave. Costipazione è stata osservata nel 9,3% dei casi (0,2% grave). Stomatiti ed esofagiti sono state riportate rispettivamente nel 41,8% (5,3% grave) e 1% (0,4% grave) dei pazienti.
Emorragia gastrointestinale è stata osservata nell'1,4% dei pazienti (0,3% grave).

SISTEMA NERVOSO

Nel 45,9% dei pazienti sono comparsi sintomi neurosensitivi da lievi a moderati quali parestesia, disestesia o dolore compreso quello di tipo urente, che sono stati considerati gravi nel 4,1% dei casi.

Sintomi neuromotori, caratterizzati principalmente da debolezza, sono stati osservati nel 13,8% dei pazienti ed erano gravi solo nel 4% dei casi.

I sintomi scomparivano spontaneamente entro 3 mesi nel 35,3% dei pazienti per i quali sono disponibili dati di neurotossicità.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Nel 3,8% dei pazienti è comparsa ipotensione che ha richiesto una terapia nello 0,7% dei casi. Nel 4,1% dei pazienti sono comparsi disturbi del ritmo, gravi nello 0,7% dei casi. Altre reazioni cardiovascolari clinicamente significative comprendono ipertensione (2,4%) o insufficienza cardiaca (0,46%); la correlazione tra questi eventi e la somministrazione di docetaxel non è stata chiaramente dimostrata.

REAZIONI NEL SITO DI INFUSIONE

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi, sono comparse nel 5,6% dei pazienti e consistevano in iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della cute, flebite o stravaso e rigonfiamento venoso.

FEGATO

Aumento di ASAT, ALAT, bilirubinemia e fosfatasi alcalina maggiori di 2.5 volte i limiti superiori della norma sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti.

ALTRI EFFETTI

Alopecia è stata osservata nel 79% dei pazienti, ma è stata considerata grave solo nel 67%. L'alopecia era reversibile nel 13% dei pazienti per i quali sono disponibili i dati; il tempo mediano di recupero è stato di 22 settimane dopo l'iniziale perdita di capelli. Astenia è stata osservata nel 62,6% dei pazienti, grave nell'11,2% dei casi. Artralgie e mialgie generalmente di grado lieve o moderato sono state osservate nell'8,6% e 20% dei pazienti rispettivamente.

Dispnea è stata riportata nel 16,1% (2,7% grave) dei pazienti ed è risultata frequentemente associata a reazioni acute di ipersensibilità, infezioni respiratorie e interessamento tumorale dei polmoni.
Dolore generalizzato o localizzato è stato osservato nel 16,5% dei pazienti, grave nello 0,8% dei casi. Dolore toracico è stato osservato nel 4,5% dei pazienti (0,4% grave) senza alcun coinvolgimento cardiaco o respiratorio.

4.9. SOVRADOSAGGIO

Sono stati riportati due casi di sovradosaggio. Un paziente ha ricevuto 150 mg/m^2 e un altro 200 mg/m^2 in un'ora di infusione. In entrambi si sono osservate grave neutropenia, lieve astenia, reazioni cutanee e lieve parestesia che sono totalmente regredite.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ricoverato in una unità specializzata e le funzioni vitali strettamente controllate. Non si conosce un antidoto per il sovradosaggio di docetaxel. Le principali precoci complicazioni del sovradosaggio dovrebbero consistere in depressione midollare, neurotossicità periferica e mucosite.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE, TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

5.1. PROPRIETA FARMACODINAMICHE

Gruppo farmacoterapeutico: farmaco antineoplastico, Codice ATC: L01CD.

5.1.1. DATI PRECLINICI

Il docetaxel è un farmaco antineoplastico che agisce favorendo l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili e inibisce la loro disaggregazione, portando così ad una notevole diminuzione di tubulina libera. Il legame di docetaxel ai microtubuli non altera il numero dei protofilamenti.

Il docetaxel *in vitro* spezza il sistema microtubulare cellulare che è essenziale per funzioni vitali della cellula quali la mitosi e l'interfase.
Il docetaxel *in vitro* è citotossico nei confronti di varie linee tumorali murine ed umane e di tumori umani asportati recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Docetaxel raggiunge concentrazioni intra-cellulari elevate e durature. Inoltre docetaxel è attivo su alcune linee cellulari (ma non tutte) esprimenti un eccesso di glicoproteina-p, codificata dal gene di multiresistenza ai farmaci. *In vivo*, docetaxel ha sperimentalmente un ampio spettro di azione nei confronti di tumori murini in stadio avanzato, e tumori umani innestati, indipendentemente dallo schema posologico.

5.1.2 DATI CLINICI

TUMORE DELLA MAMMELLA

Sei studi di Fase II sono stati condotti in pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico. Un totale di 117 pazienti non hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente non trattati) mentre i 111 pazienti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente trattati) comprendevano 83 pazienti nei quali il tumore è progredito durante la terapia con antraciclina (antraciclino-resistenti). In questi studi clinici il docetaxel è stato somministrato alla dose di 100 mg/m² per infusione della durata di un'ora ogni tre settimane.

La percentuale totale di risposta (PTR) é stata del 56% nei pazienti resistenti alle antracicline con un 4,4% di risposte complete (RC). Un 46% di PTR é stato osservato nei pazienti refrattari alla antracicline, con un 7,3% di RC. La durata mediana della risposta é stata di 27 settimane nei pazienti resistenti alle antracicline e di 28 settimane nei pazienti refrattari alle antracicline. Il tempo mediano di sopravvivenza e stato di 11 mesi nei pazienti resistenti alle antracicline.

E' stato osservato un più alto tasso di risposta nei pazienti con metastasi viscerali, 53,1% nel sottogruppo dei 49 pazienti resistenti alle antracicline.

Un tasso di risposta significativo del 40% è stato osservato in pazienti con metastasi epatiche e del 63,2% in pazienti con tumori dei tessuti molli.

Tuttavia, data la mancanza di studi clinici comparativi randomizzati, non é ancora stato stabilito l'esatto rapporto rischio/beneficio.

5.2. CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di 20-115 mg/m² in studi di Fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi α, β e γ rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Dopo la somministrazione di 100 mg/m² per infusione di un'ora è stato ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7 mcg/ml, con una corrispondente AUC di 4.6 h.mcg/ml. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano

rispettivamente 21 l/h/m^2 e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

Uno studio con ^{14}C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole di prodotto immodificato.

Uno studio di farmacocinetica di popolazione e stato eseguito su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di Fase I. La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente. In un piccolo numero di pazienti (n=23) con risultati biochimici che suggerivano una moderata disfunzione epatica (ALAT, ASAT > 1,5 volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina > 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (si veda "**POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE**"). La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di fluidi grave.

5.3. DATI PRECLINICI DI TOLLERABILITA

La potenzialità cancerogenica di docetaxel non è stata studiata.

Il docetaxel si è dimostrato mutageno nel test *in vitro* di aberrazione cromosomiale in cellule CHO-K1 e *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia docetaxel non è mutageno nel test di Ames o nel test di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati sono consistenti con l'attività farmacologica di docetaxel.

Reazioni avverse sugli organi genitali maschili, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. ECCIPIENTI

Ogni ml di soluzione di docetaxel contiene 40 mg di docetaxel anidro e 1040 mg di polisorbato 80. Ogni ml di solvente contiene etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. INCOMPATIBILITA

Non note.

6.3. DURATA DI STABILITA

I flaconi integri di TAXOTERE® concentrato per infusione devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa. La stabilità in queste condizioni è di 15 mesi per TAXOTERE® 80 mg. Il congelamento non altera il prodotto.

6.4. SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

I flaconi integri devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa.

6.5. CARATTERISTICHE E CAPACITA DEL CONTENITORE

Flaconcino di TAXOTERE® 80 mg

Il flaconcino di TAXOTERE® 80 mg, ha una capacità di 15 ml, e in vetro chiaro con una capsula rossa rimovibile.
Il flaconcino di TAXOTERE® 80 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
Ogni flaconcino di TAXOTERE® 80 mg contiene 2,36 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 94,4 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE® per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE® , il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 8 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 80 mg per flaconcino.

Flaconcino di solvente per TAXOTERE ® 80 mg

Il solvente per TAXOTERE® 80 mg è contenuto in un flaconcino di 15 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
Il solvente per TAXOTERE® 80 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE® 80 mg contiene 7,33 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE® 80 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE® 80 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

TAXOTERE® (Docetaxel) 80 mg

Ogni blister contiene un flacone monodose di TAXOTERE® (docetaxel) equivalente a 80 mg di docetaxel (anidro) in 2,0 ml di polisorbato (volume effettivo: 94,4 mg/2,36 ml) e una singola fiala di solvente per TAXOTERE® contenente 7,33 ml di etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.6. ISTRUZIONI E MODALITA D'USO

RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE® è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

a) Preparazione della soluzione pronta per l'uso di TAXOTERE® (10 mg docetaxel/ml)

Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE® necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.
Usando una siringa graduata con ago, aspirare l'intero contenuto del flaconcino di solvente per TAXOTERE®.
Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE®

Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).

La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel ed è stabile per 8 ore in frigorifero o a temperatura ambiente.

b) Preparazione della soluzione per infusione

Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini di soluzione prediluita per mezzo di una siringa graduata con ago.
Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.

Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 240 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,9 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

La soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa il più presto possibile dopo la sua preparazione, per infusione della durata di 1 ora a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione perfusionale di TAXOTERE® deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

MODALITA DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE® devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

7. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron,
92165 Antony Cedex
Francia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/002/002

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

27 Novembre 1995

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

7 Ottobre 1996

ALLEGATO II

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTI ILLUSTRATIVI

A- ETICHETTATURA

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DI TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg e SOLVENTE

Facciata 1

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 2

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg
Concentrato per infusione
20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 23,6 mg/0,59 ml

SOLVENTE per TAXOTERE®
etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 1,83 ml

Specialità soggetta a ricetta medica

Somministrare sotto il controllo di un medico specializzato nell'uso di prodotti citotossici

ATTENZIONE: E' necessario diluire utilizzando l'intero contenuto della fiala di solvente
Si vedano le accluse istruzioni per la preparazione

Flaconcini monodose - Eliminare in modo appropriato il prodotto non utilizzato
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Prodotto da:
Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

Titolare di AIC:
Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 3

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Numero di AIC: EU/1/95/002/001

Facciata 4

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Facciata 5

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Facciata 6

Lotto n° :
Data di scadenza:

BLISTER - TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

TAXOTERE® 20 mg

TAXOTERE®
(docetaxel) 20 mg

SOLVENTE per
TAXOTERE®

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce

Logo Rhône-Poulenc Rorer

ETICHETTE PER I FLACONCINI

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

TAXOTERE® 20 mg

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg
Concentrato per infusione
20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 23,6 mg/0,59 ml

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

SOLVENTE

SOLVENTE per TAXOTERE® 20 mg
etanolo al 13% (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 1,83 ml

Per l'uso leggere le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo Rhône-Poulenc Rorer

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DI TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg e SOLVENTE

Facciata 1

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

Concentrato per infusione

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 2

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg
Concentrato per infusione
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 94,4 mg/2,36 ml

SOLVENTE per TAXOTERE®
etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 7,33 ml

Specialità soggetta a ricetta medica

Somministrare sotto il controllo di un medico specializzato nell'uso di prodotti citotossici

ATTENZIONE: E' necessario diluire utilizzando l'intero contenuto della fiala di solvente
Si vedano le accluse istruzioni per la preparazione

Flaconcini monodose - Eliminare in modo appropriato il prodotto non utilizzato
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Prodotto da:
Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

Titolare di AIC:
Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 3

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

Concentrato per infusione

Numero di AIC: EU/1/95/002/002

Facciata 4

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

Concentrato per infusione

Facciata 5

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

Concentrato per infusione

Facciata 6

Lotto n° :
Data di scadenza:

BLISTER - TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

TAXOTERE® 80 mg

TAXOTERE®
(docetaxel) 80 mg

SOLVENTE per
TAXOTERE®

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce

Logo Rhône-Poulenc Rorer

ETICHETTE PER I FLACONCINI

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

TAXOTERE® 80 mg

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg
Concentrato per infusione
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 94,4 mg/2,36 ml

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

SOLVENTE

SOLVENTE per TAXOTERE® 80 mg
etanolo al 13% (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 7,33 ml

Per l'uso leggere le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo Rhône-Poulenc Rorer

B-FOGLIETTI ILLUSTRATIVI

FOGLIO ILLUSTRATIVO -TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

Leggete attentamente questo foglio illustrativo, è il riassunto delle informazioni su TAXOTERE® che possono essere importanti per voi. Se avete domande o non siete sicuri di qualche aspetto che riguardi il vostro trattamento, chiedete ulteriori informazioni al vostro medico, all'infermiere o al farmacista ospedaliero. Conservate questo foglio illustrativo in un posto sicuro, potreste averne bisogno di nuovo come riferimento.

1. QUALI SONO LE CARATTERISTICHE GENERALI DI TAXOTERE?

Che cosa è TAXOTERE®?

Il principio attivo di TAXOTERE® è il docetaxel, un sostanza derivante dagli aghi dell'albero di tasso. Il Docetaxel appartiene al gruppo di sostanze antitumorali chiamate taxoidi.

Chi commercializza TAXOTERE®?

TAXOTERE è commercializzato da:

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Chi produce TAXOTERE®?

Il produttore di TAXOTERE è:

Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

2. PER QUALE SCOPO SI USA TAXOTERE®?

TAXOTERE® è stato prescritto dal vostro medico per il trattamento del tumore della mammella.

3. COME E' STATA STUDIATA L'EFFICACIA DI TAXOTERE®?

TAXOTERE® si é dimostrato efficace nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente una terapia per il tumore della mammella, tuttavia non sono stati ancora completati studi di confronto con altri farmaci.

4. QUANDO NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO TAXOTERE®?

TAXOTERE® NON DOVRA' ESSERE USATO SE:

- nel passato si è avuta esperienza di reazioni allergiche gravi al farmaco stesso o al polisorbato 80, che é contenuto nel prodotto;
- la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa;
- soffrite di gravi disturbi al fegato;
- in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

5. CHE COSA SI DEVE FARE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE®?

Prima della somministrazione di TAXOTERE® è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l'attività del fegato è sufficiente.
Vi sarà chiesto di assumere compresse di corticosteroidi un giorno prima della somministrazione di TAXOTERE® e di continuare nei 4 giorni successivi, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di TAXOTERE®, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di liquidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe o aumento di peso).

6. CHE COSA E' NECESSARIO SAPERE CIRCA LA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE®?

TAXOTERE® vi sarà somministrato tramite infusione endovenosa. L'infusione avrà la durata approssimativa di 1 ora e avverrà in ospedale.

La dose dipenderà dal vostro peso e dalle vostre condizioni generali. Il vostro medico calcolerà la superficie corporea in metri quadri (m^2). La dose usuale di TAXOTERE® è di 100 mg/m^2.

L'infusione vi verrà normalmente somministrata una volta ogni 3 settimane.

IL VOSTRO MEDICO POTRA VARIARE LA DOSE E LA FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE IN RELAZIONE AGLI ESAMI DEL SANGUE, ALLE VOSTRE CONDIZIONI GENERALI E ALLA VOSTRA RISPOSTA A TAXOTERE®. SE AVETE DOMANDE IN MERITO AL TRATTAMENTO, CHIEDETE AL VOSTRO MEDICO, INFERMIERE O FARMACISTA OSPEDALIERO.

7. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE IN CONCOMITANZA CON ALTRI MEDICINALI ?

E' sconsigliabile fare uso di altri medicinali senza avere informato il vostro medico in quanto vi possono essere interazioni tra TAXOTERE®e altri farmaci.

Dite al vostro medico se state assumendo dei medicinali che vi sono stati prescritti o che avete acquistato senza ricetta.

8. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE DURANTE LA GRAVIDANZA O L'ALLATTAMENTO ?

TAXOTERE® NON deve essere somministrato in caso di gravidanza o se si è in procinto di dare inizio ad una gravidanza. Si devono adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia con TAXOTERE®. Se durante il trattamento doveste rimanere gravide, informate immediatamente il vostro medico.

NON dovete allattare durante la terapia con TAXOTERE®.

SE AVETE INTENZIONE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA O DI ALLATTARE PARLATENE COL VOSTRO MEDICO.

9. E' POSSIBILE GUIDARE E USARE MACCHINARI DURANTE LA TERAPIA CON TAXOTERE® ?

Non ci sono ragioni per cui non si possa guidare durante la terapia con TAXOTERE® se non in caso di insorgenza di capogiri o se non si è sicuri delle proprie condizioni fisiche.

10. TAXOTERE® PROVOCA EFFETTI COLLATERALI ?

Dovete tenere presente che TAXOTERE®, come pure gli altri medicinali, causa effetti collaterali. Il vostro medico ne parlerà con voi e vi spiegherà i rischi e i benefici del trattamento.

Durante l'infusione in ospedale si possono verificare:

- Reazioni allergiche caratterizzate da uno o più dei seguenti sintomi: vampate, arrossamento della cute di tutto il corpo, prurito, senso di costrizione toracica, dolore alla schiena; difficoltà di respiro, febbre o brividi. Le vostre condizioni verranno attentamente controllate durante il trattamento.

SE DOVESSE MANIFESTARSI QUALCUNO DI QUESTI EFFETTI, CHIAMATE IMMEDIATATAMENTE IL VOSTRO MEDICO.

Nell'intervallo tra due infusioni di TAXOTERE® si possono verificare:

- diminuzione del numero di globuli rossi o di globuli bianchi (questi ultimi sono importanti nel combattere le infezioni) e delle piastrine, aumento degli enzimi epatici (da cui deriva la necessità di effettuare regolarmente esami del sangue);

- febbre (aumento della temperatura). Se vi aumenta la temperatura, dovete chiamare immediatamente il vostro medico;

- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può causare desquamazione della cute; variazione del colore delle unghie che possono in seguito staccarsi;

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, aumento di peso;

- senzazione di intorpidimento o formicolio o dolore alle articolazioni o ai muscoli, debolezza;

- disturbi all' apparato digerente compresi vomito e diarrea, infiammazione della bocca;
- perdita temporanea di capelli. Alla fine del trattamento la crescita dei capelli torna normale;
- ipotensione, battito cardiaco irregolare o accelerato;
- dolore, arrossamento e secchezza della cute, flebite (infiammazione delle vene) e gonfiore nel sito di infusione;
- stanchezza.

VI PUO' CAPITARE DI AVERE UNO O PIU' DI QUESTI SINTOMI: ASSICURATEVI CHE IL VOSTRO MEDICO NE SIA INFORMATO.

SE DOVESSERO INSORGERE EFFETTI INDESIDERATI DIVERSI DA QUELLI DESCRITTI IN QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO, AVVISARE IL VOSTRO MEDICO.

11. QUANDO E' STATO AGGIORNATO IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ?

7 Ottobre 1996

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, bedes De kontakte den lokale filial af Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van Rhône-Poulenc Rorer S.A.

For any information about this medicinal product, please contact your local representative of Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Saadaksesi lisätietoja tästä lääkevaimisteesta ota yhteyttä Rhône-Poulenc Rorer S.A.:n paikalliseen edustajaan.

Pour toute information concernant ce médicament, merci de contacter le représentant dans votre pays de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Bei Anfragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an Ihre Rhône-Poulenc Rorer S.A. Landesvertretung.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε όπως επικοινωνήσετε με τον κατά τόπους αντιπρόσωπο της Rhone-Poulenc Rorer S.A.

Per ogni informazione su questa specialità medicinale, si prega di contattare il vostro rappresentante locale della Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Para qualquer informação sobre este medicamento é favor contactar o seu representante local da Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Por favor, para cualquier información sobre este medicamento contacte con su representante local de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

För vidare information om detta läkemedel, kontakta Ditt lokala ombud för Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Belgique/ Belgien/ België
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Danmark
Topstykket 12
3460 Birkerød

☎ (45) 42 81 28 88

Deutschland
Nattermannallee 1
50829 Köln

☎ (49) (0) 221 509 2046

España
Avenida de Leganés, 62
Apartado 196
28925 Alcorcón (Madrid)

☎ (34)(1) 685 82 00

France
159 avenue Achille Peretti
92200 Neuilly sur Seine

☎ (33)(1) 40 88 84 44

Ελλάδα
Μεσογείων 290
Χολαργός 155 62
Αθήνα

☎ (30)(1) 6546222

Republic of Ireland
14 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock
Co Dublin

☎ (353)(1) 289 8437

Italia
Via G.G. Winckelmann, 2
20146 Milano

☎ (39)(2) 9610 1

Luxembourg
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Nederland
Bovenkerkerweg 6-8
1185 XE Amstelveen

☎ (31)(020) 547 39 22

Österreich
Grinzinger Allee 18-20
A-1190 Wien

☎ (43)(0 222) 1 318 4060-0

Portugal
Centro Empresarial Torres de Lisboa
Rua Tomás da Fonseca, Torre A, r/c B
1600 Lisboa

☎ (351)(1) 721 55 01

Suomi/ Finland
Maistraatinportti 4 A
PL 96
FIN-00241 Helsinki

☎ (358) (9) 0 476 3800

Sverige
Rundgången 26
Box 33
S-250 53 Helsingborg

☎ (46)(0) 42 25 34 00

United Kingdom
RPR House
52 St Leonard's Road
Eastbourne,
East Sussex BN21 3YG

☎ (44)(0) 1 323 417 125

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI TAXOTERE® 20 MG CONCENTRATO PER INFUSIONE CON L'APPOSITO SOLVENTE

E' IMPORTANTE CHE LEGGIATE L'INTERA PROCEDURA PRIMA DI PREPARARE SIA LA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE® CHE LA SOLUZIONE INFUSIONALE DI TAXOTERE®.

1. FORMULAZIONE

TAXOTERE® concentrato per infusione è una soluzione chiara, viscosa, di colore giallo chiaro o marroncino, contenente 40 mg/ml di docetaxel (anidro) in polisorbato 80.
Il solvente di TAXOTERE® è una soluzione di etanolo al 13% p/p in acqua per preparazioni iniettabili.

2. PRESENTAZIONE

TAXOTERE® è fornito in flaconcini monodose.

Ogni astuccio contiene un flaconcino di TAXOTERE® (20 mg) e un flaconcino del corrispondente solvente per TAXOTERE® in blister.

I flaconcini di TAXOTERE® devono essere conservati in frigorifero e protetti dalla luce intensa.

La stabilità di TAXOTERE® 20 mg in queste condizioni è di 12 mesi.

2.1 Flaconcini di TAXOTERE® 20 mg:

- Il flaconcino di TAXOTERE® 20 mg, ha una capacità di 7 ml, e in vetro chiaro con una capsula verde rimovibile.
- Il flaconcino di TAXOTERE® 20 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
- Ogni flaconcino di TAXOTERE® 20 mg contiene 0,59 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 23,6 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE® per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita (si veda paragrafo 4) dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE® , il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 2 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 20 mg per flaconcino.

2.2 Solvente per i flaconcini di TAXOTERE® 20 mg:

- Il solvente per TAXOTERE® 20 mg è contenuto in un flaconcino di 7 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
- Il solvente per TAXOTERE® 20 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
- Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE® 20 mg contiene 1,83 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE® 20 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE 20 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

3. RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE® è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

4.1 PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE® (10 MG DI DOCETAXEL/ML)

4.1.1 Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE® necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.

4.1.2 Utilizzando una siringa graduata con ago, estrarre in asepsi **l'intero** contenuto del flaconcino di solvente per TAXOTERE ®

4.1.3 Iniettare **l'intero** contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE ®

4.1.4 Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

4.1.5 Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).
La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel ed è stabile per 8 ore in frigorifero o a temperatura ambiente.

4.2 PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE DA INFONDERE

4.2.1 Per ottenere **la dose richiesta** per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume **corrispondente** di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.

4.2.2 Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 240 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,9 mg/ml.

4.2.3 Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

4.2.4 La soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa il più presto possibile dopo la sua preparazione, per infusione della durata di 1 ora a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

4.2.5 Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

5. MODALITA' DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE ® devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

FOGLIO ILLUSTRATIVO - TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

Leggete attentamente questo foglio illustrativo, è il riassunto delle informazioni su TAXOTERE® che possono essere importanti per voi. Se avete domande o non siete sicuri di qualche aspetto che riguardi il vostro trattamento, chiedete ulteriori informazioni al vostro medico, all'infermiere o al farmacista ospedaliero. Conservate questo foglio illustrativo in un posto sicuro, potreste averne bisogno di nuovo come riferimento.

1. QUALI SONO LE CARATTERISTICHE GENERALI DI TAXOTERE?

Che cosa è TAXOTERE®?

Il principio attivo di TAXOTERE® è il docetaxel, un sostanza derivante dagli aghi dell'albero di tasso. Il Docetaxel appartiene al gruppo di sostanze antitumorali chiamate taxoidi.

Chi commercializza TAXOTERE®?

TAXOTERE è commercializzato da:

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Chi produce TAXOTERE®?

Il produttore di TAXOTERE è:

Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

2. PER QUALE SCOPO SI USA TAXOTERE®?

TAXOTERE® è stato prescritto dal vostro medico per il trattamento del tumore della mammella.

3. COME E' STATA STUDIATA L'EFFICACIA DI TAXOTERE®?

TAXOTERE® si é dimostrato efficace nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente una terapia per il tumore della mammella, tuttavia non sono stati ancora completati studi di confronto con altri farmaci.

4. QUANDO NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO TAXOTERE®?

TAXOTERE® NON DOVRA ESSERE USATO SE:

- nel passato si è avuta esperienza di reazioni allergiche gravi al farmaco stesso o al polisorbato 80, che é contenuto nel prodotto;
- la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa;
- soffrite di gravi disturbi al fegato;
- in stato di gravidanza o durante l' allattamento.

5. CHE COSA SI DEVE FARE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE®?

Prima della somministrazione di TAXOTERE® è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l'attività del fegato è sufficiente.
Vi sara chiesto di assumere compresse di corticosteroidi un giorno prima della somministrazione di TAXOTERE® e di continuare nei 4 giorni successivi, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di TAXOTERE®, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di liquidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe o aumento di peso).

6. CHE COSA E' NECESSARIO SAPERE CIRCA LA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE®?

TAXOTERE® vi sarà somministrato tramite infusione endovenosa. L'infusione avrà la durata approssimativa di 1 ora e avverrà in ospedale.

La dose dipenderà dal vostro peso e dalle vostre condizioni generali. Il vostro medico calcolerà la superficie corporea in metri quadri (m^2). La dose usuale di TAXOTERE® è di 100 mg/m^2.

L'infusione vi verrà normalmente somministrata una volta ogni 3 settimane.

IL VOSTRO MEDICO POTRA VARIARE LA DOSE E LA FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE IN RELAZIONE AGLI ESAMI DEL SANGUE, ALLE VOSTRE CONDIZIONI GENERALI E ALLA VOSTRA RISPOSTA A TAXOTERE®. SE AVETE DOMANDE IN MERITO AL TRATTAMENTO, CHIEDETE AL VOSTRO MEDICO, INFERMIERE O FARMACISTA OSPEDALIERO.

7. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE IN CONCOMITANZA CON ALTRI MEDICINALI ?

E' sconsigliabile fare uso di altri medicinali senza avere informato il vostro medico in quanto vi possono essere interazioni tra TAXOTERE®e altri farmaci.

Dite al vostro medico se state assumendo dei medicinali che vi sono stati prescritti o che avete acquistato senza ricetta.

8. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE DURANTE LA GRAVIDANZA O L'ALLATTAMENTO ?

TAXOTERE® NON deve essere somministrato in caso di gravidanza o se si è in procinto di dare inizio ad una gravidanza. Si devono adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia con TAXOTERE®. Se durante il trattamento doveste rimanere gravide, informate immediatamente il vostro medico.

NON dovete allattare durante la terapia con TAXOTERE®.

SE AVETE INTENZIONE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA O DI ALLATTARE PARLATENE COL VOSTRO MEDICO.

9. E' POSSIBILE GUIDARE E USARE MACCHINARI DURANTE LA TERAPIA CON TAXOTERE® ?

Non ci sono ragioni per cui non si possa guidare durante la terapia con TAXOTERE® se non in caso di insorgenza di capogiri o se non si è sicuri delle proprie condizioni fisiche.

10. TAXOTERE® PROVOCA EFFETTI COLLATERALI ?

Dovete tenere presente che TAXOTERE®, come pure gli altri medicinali, causa effetti collaterali. Il vostro medico ne parlerà con voi e vi spiegherà i rischi e i benefici del trattamento.

Durante l'infusione in ospedale si possono verificare:

- Reazioni allergiche caratterizzate da uno o piu dei seguenti sintomi: vampate, arrossamento della cute di tutto il corpo, prurito, senso di costrizione toracica, dolore alla schiena; difficoltà di respiro, febbre o brividi. Le vostre condizioni verranno attentamente controllate durante il trattamento.

SE DOVESSE MANIFESTARSI QUALCUNO DI QUESTI EFFETTI, CHIAMATE IMMEDIATATAMENTE IL VOSTRO MEDICO.

Nell'intervallo tra due infusioni di TAXOTERE®si possono verificare:

- diminuzione del numero di globuli rossi o di globuli bianchi (questi ultimi sono importanti nel combattere le infezioni) e delle piastrine, aumento degli enzimi epatici (da cui deriva la necessità di effettuare regolarmente esami del sangue);

- febbre (aumento della temperatura). Se vi aumenta la temperatura, dovete chiamare immediatamente il vostro medico;

- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può causare desquamazione della cute; variazione del colore delle unghie che possono in seguito staccarsi;

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, aumento di peso;

- senzazione di intorpidimento o formicolio o dolore alle articolazioni o ai muscoli, debolezza;
- disturbi all' apparato digerente compresi vomito e diarrea, infiammazione della bocca;
- perdita temporanea di capelli. Alla fine del trattamento la crescita dei capelli torna normale;
- ipotensione, battito cardiaco irregolare o accelerato;
- dolore, arrossamento e secchezza della cute, flebite (infiammazione delle vene) e gonfiore nel sito di infusione;
- stanchezza.

VI PUO' CAPITARE DI AVERE UNO O PIU' DI QUESTI SINTOMI: ASSICURATEVI CHE IL VOSTRO MEDICO NE SIA INFORMATO.

SE DOVESSERO INSORGERE EFFETTI INDESIDERATI DIVERSI DA QUELLI DESCRITTI IN QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO, AVVISARE IL VOSTRO MEDICO.

11. QUANDO E' STATO AGGIORNATO IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ?

7 Ottobre 1996

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, bedes De kontakte den lokale filial af Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van Rhône-Poulenc Rorer S.A.

For any information about this medicinal product, please contact your local representative of Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Saadaksesi lisätietoja tästä lääkevaimisteesta ota yhteyttä Rhône-Poulenc Rorer S.A.:n paikalliseen edustajaan.

Pour toute information concernant ce médicament, merci de contacter le représentant dans votre pays de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Bei Anfragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an Ihre Rhône-Poulenc Rorer S.A. Landesvertretung.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε όπως επικοινωνήσετε με τον κατά τόπους αντιπρόσωπο της Rhone-Poulenc Rorer S.A.

Per ogni informazione su questa specialità medicinale, si prega di contattare il vostro rappresentante locale della Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Para qualquer informação sobre este medicamento é favor contactar o seu representante local da Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Por favor, para cualquier información sobre este medicamento contacte con su representante local de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

För vidare information om detta läkemedel, kontakta Ditt lokala ombud för Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Belgique/ Belgien/ België
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Danmark
Topstykket 12
3460 Birkerød

☎ (45) 42 81 28 88

Deutschland
Nattermannallee 1
50829 Köln

☎ (49) (0) 221 509 2046

España
Avenida de Leganés, 62
Apartado 196
28925 Alcorcón (Madrid)

☎ (34)(1) 685 82 00

France
159 avenue Achille Peretti
92200 Neuilly sur Seine

☎ (33)(1) 40 88 84 44

Ελλάδα
Μεσογείων 290
Χολαργός 155 62
Αθήνα

☎ (30)(1) 6546222

Republic of Ireland
14 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock
Co Dublin

☎ (353)(1) 289 8437

Italia
Via G.G. Winckelmann, 2
20146 Milano

☎ (39)(2) 9610 1

Luxembourg
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Nederland
Bovenkerkerweg 6-8
1185 XE Amstelveen

☎ (31)(020) 547 39 22

Osterreich
Grinzinger Allee 18-20
A-1190 Wien

☎ (43)(0 222) 1 318 4060-0

Portugal
Centro Empresarial Torres de Lisboa
Rua Tomás da Fonseca, Torre A, r/c B
1600 Lisboa

☎ (351)(1) 721 55 01

Suomi/ Finland
Maistraatinportti 4 A
PL 96
FIN-00241 Helsinki

☎ (358) (9) 0 476 3800

Sverige
Rundgången 26
Box 33
S-250 53 Helsingborg

☎ (46)(0) 42 25 34 00

United Kingdom
RPR House
52 St Leonard's Road
Eastbourne,
East Sussex BN21 3YG

☎ (44)(0) 1 323 417 125

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI TAXOTERE® 80 MG CONCENTRATO PER INFUSIONE CON L'APPOSITO SOLVENTE

E' IMPORTANTE CHE LEGGIATE L'INTERA PROCEDURA PRIMA DI PREPARARE SIA LA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE® CHE LA SOLUZIONE INFUSIONALE DI TAXOTERE®.

1. FORMULAZIONE

TAXOTERE® concentrato per infusione è una soluzione chiara, viscosa, di colore giallo chiaro o marroncino, contenente 40 mg/ml di docetaxel (anidro) in polisorbato 80.

Il solvente di TAXOTERE® è una soluzione di etanolo al 13% p/p in acqua per preparazioni iniettabili.

2. PRESENTAZIONE

TAXOTERE® è fornito in flaconcini monodose.

Ogni astuccio contiene un flaconcino di TAXOTERE® (80 mg) e un flaconcino del corrispondente solvente per TAXOTERE® in blister.

I flaconcini di TAXOTERE® devono essere conservati in frigorifero e protetti dalla luce intensa.

La stabilità di TAXOTERE® 80 mg in queste condizioni è di 15 mesi.

2.1 flaconcini di TAXOTERE® 80 mg:

- Il flaconcino di TAXOTERE® 80 mg, ha una capacità di 15 ml, e in vetro chiaro con una capsula rossa rimovibile.
- Il flaconcino di TAXOTERE® 80 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
- Ogni flaconcino di TAXOTERE® 80 mg contiene 2,36 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 94,4 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE® per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita (si veda paragrafo 4) dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE® , il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 8 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 80 mg per flaconcino.

2.2 Solvente per i flaconcini di TAXOTERE® 80 mg:

- Il solvente per TAXOTERE® 80 mg è contenuto in un flaconcino di 15 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
- Il solvente per TAXOTERE® 80 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
- Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE® 80 mg contiene 7,33 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE® 80 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE® 80 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

3. RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE® è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

4.1 PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE® (10 MG DI DOCETAXEL/ML)

4.1.1 Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE® necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.

4.1.2 Utilizzando una siringa graduata con ago, estrarre in asepsi **l'intero** contenuto del flaconcino di solvente per TAXOTERE ®

4.1.3 Iniettare **l'intero** contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE ®

4.1.4 Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

4.1.5 Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).
La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel ed è stabile per 8 ore in frigorifero o a temperatura ambiente.

4.2 PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE DA INFONDERE

4.2.1 Per ottenere **la dose richiesta** per il paziente possono essere necessari piu flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume **corrispondente** di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.

4.2.2 Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 240 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,9 mg/ml.

4.2.3 Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

4.2.4 La soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa il più presto possibile dopo la sua preparazione, per infusione della durata di 1 ora a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

4.2.5 Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

5. MODALITA' DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE ® devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

97A3610

Modificazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «TAXOTERE - Docetaxel»

Con decisione della Commissione Europea n. C (97) 594 del 4 marzo 1997, notificata alla Repubblica italiana il 5 marzo 1997, pervenuta a questa Amministrazione in data 28 marzo 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale TAXOTERE - Docetaxel (iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/95/002/001-002) è stata così modificata:

a) l'allegato II (Autorizzazione di fabbricazione e condizioni dell'autorizzazione dall'immissione sul mercato) è sostituito con l'allegato I della predetta decisione;

b) l'allegato III (Etichettatura e foglio illustrativo) è sostituito con l'allegato II della predetta decisione.

ALLEGATO I

ALLEGATO II
AUTORIZZAZIONI DIFABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A - DETENTORE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) DI FABBRICAZIONE

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione

Rhône-Poulenc Rorer, Rainham Road South, Dagenham, Essex RM10 7XS, Inghilterra.
Autorizzazione rilasciata dal Department of Health, Medicines Control Agency Market Town, Nine Elms Lane, London SW8 5NQ 5 giugno 1995.

B - PROPOSTE CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Taxotere è un prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica limitata non rinnovabile e riservato a oncologi qualificati e va somministrato soltanto sotto stretto controllo medico in ospedale.

C - OBBLIGHI SPECIFICI DEL DETENTORE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

La società, dopo consultazione (vedi lettera CPMP/356/95), intende attenersi all'obbligo di completare il programma di studi sottoindicato (ed esposto nella relazione di valutazione CPMP/325/95, capitolo II, punto 3, allegata al presente parere). I risultati di tali studi dovranno essere presentati all'EMEA entro i termini stabiliti dopo la concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio e costituiranno la base della rivalutazione annuale, da parte dell'Agenzia, degli obblighi del detentore dell'autorizzazione di immissione in commercio e del profilo benefici/rischi del prodotto medicinale TAXOTERE.

1. STUDI DI CONFERMA DELL'EQUILIBRIO RISCHI-BENEFICI

1.1. Tre studi della Fase III sono in corso di svolgimento con monoterapia Taxotere, alla dose raccomandata di 100mg/m2, con vari comparatori:

Studio TAX 303: relazione da presentare entro il 31 dicembre 1996
Studio TAX 304: relazione da presentare entro il 31 dicembre 1996
Studio TAX 311: relazione da presentare entro il 30 settembre 1997

1.2. Studi combinati:

Studio TAX 007: relazione (fase I) da presentare entro il 31 dicembre 1995
relazione (fase II) da presentare entro il 31 dicembre 1996

Studio TAX 019: relazione (fase I) da presentare entro il 31 marzo 1996
relazione (fase II) da presentare entro il 31 dicembre 1996

Studio TAX 030: relazione (fase I) da presentare entro il 31 dicembre 1995
relazione (fase II) da presentare entro il 31 dicembre 1996

Studio TAX 011: relazione (fase I) da presentare entro il 31 marzo 1996
relazione (fase II) da presentare entro il 31 dicembre 1996

Studio TAX 046. relazione (fase I) da presentare entro il 30 giugno 1996
relazione (fase II) da presentare entro il 31 marzo 1997

1.3. Studio comparativo TAX 306 della fase III
Relazione da presentare entro il 31 marzo 1998

1.4. Ulteriori studi della fase II con monoterapia Taxotere.

Studio TAX 235: relazione da presentare entro il 31 marzo 1996
Studio TAX 264: relazione da presentare entro il 31 marzo 1996
Studio TAX 253: relazione da presentare entro il 31 marzo 1997
Seconda relazione da presentare entro il 30 giugno 1997

2. STUDI PER L'ULTERIORE CARATTERIZZAZIONE DEI PROFILO SICUREZZA

2.1. Fisiopatologia della ritenzione dei liquidi
Studio TAX 029: relazione da presentare entro il 31 dicembre 1995

2.2. Studio del regime di premedicazione
Studio casualizzato di fase III: relazione da presentare entro il 31 dicembre 1997

Studio di fase II: relazione da presentare entro il 30 settembre 1996

2.3. Studio sul beneficio di G-CSF: relazione da presentare entro il 31 dicembre 1996

2.4 Studi sulle misure di alopecia preventiva: relazione da presentare entro il 30 settembre 1996

2.5. Riduzione della dose in pazienti con alterazioni del fegato alla linea di riferimento: relazione da presentare entro il 30 giugno 1997

2.6. Studio casualizzato di valutazione del rapporto rischi/benefici del Taxotere in varie dosi: relazione da presentare entro il 31 dicembre 1997.

3. ATTIVITA DI FARMACOVIGILANZA

La società presenterà regolarmente relazioni di aggiornamento sulla sicurezza in base alle prescrizioni giuridiche (regolamento del Consiglio 2309/93, articolo 22).

Un sommario sicurezza intrinseca della base dati completa dei pazienti trattati con Taxotere in tutte le indicazioni dovrà essere presentato entro il 31 marzo 1996

La società dovrà attuare il programma di farmacovigilanza di cui al capitolo sezione 3.3 della relazione valutativa CPMP/325/95 e riferirne alle date indicate nel predetto capitolo alla sezione 3.3.1.

4. OBBLIGHI IN ORDINE ALLA QUALITÀ

Le impurità complessive di cui alla specificazione della durata di conservazione dovranno essere fissate entro dodici mesi dalla concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio.

ALLEGATO II

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTI ILLUSTRATIVI

A - ETICHETTATURA

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DI TAXOTERE (docetaxel) 20 mg e SOLVENTE

Facciata 1

TAXOTERE (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

TAXOTERE (docetaxel) 20 mg
Concentrato per infusione
20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 23,6 mg/0,59 ml

SOLVENTE per TAXOTERE
etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 1,83 ml

Specialità soggetta a ricetta medica

Somministrare sotto il controllo di un medico specializzato nell'uso di prodotti citotossici

ATTENZIONE: E' necessario diluire utilizzando l'intero contenuto della fiala di solvente
Si vedano le accluse istruzioni per la preparazione

Flaconcini monodose - Eliminare in modo appropriato il prodotto non utilizzato
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Prodotto da:
Rhône-Poulenc Rorer

Rainham Road South
Raymond Aron
Dagenham
Cedex
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

Titolare di AIC
Rhône-Poulenc
Rorer S.A.
20 avenue

92165 Antony

Francia

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 3

TAXOTERE (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Numero di AIC: EU/1/95/002/001

Facciata 4

TAXOTERE (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Facciata 5

TAXOTERE (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Facciata 6

Lotto n°
Data di scadenza:

BLISTER - TAXOTERE (docetaxel) 20 mg

TAXOTERE 20 mg

TAXOTERE per (docetaxel) 20 mg	SOLVENTE TAXOTERE

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce

Logo Rhône-Poulenc Rorer

ETICHETTE PER I FLACONCINI

TAXOTERE (docetaxel) 20 mg

TAXOTERE 20 mg

TAXOTERE (docetaxel) 20 mg
Concentrato per infusione
20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 23,6 mg/0,59 ml

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

SOLVENTE

SOLVENTE per TAXOTERE 20 mg

etanolo al 13% (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 1,83 ml

Per l'uso leggere le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo Rhône-Poulenc Rorer

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DI TAXOTERE (docetaxel) 80 mg e SOLVENTE

Facciata 1

TAXOTERE (docetaxel) 80 mg

Concentrato per infusione

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 2

TAXOTERE (docetaxel) 80 mg
Concentrato per infusione
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 94,4 mg/2,36 ml

SOLVENTE per TAXOTERE
etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 7,33 ml

Specialità soggetta a ricetta medica

Somministrare sotto il controllo di un medico specializzato nell'uso di prodotti citotossici

ATTENZIONE: E' necessario diluire utilizzando l'intero contenuto della fiala di solvente
Si vedano le accluse istruzioni per la preparazione

Flaconcini monodose - Eliminare in modo appropriato il prodotto non utilizzato
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Prodotto da:
Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

Titolare di AIC:
Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 3

TAXOTERE (docetaxel) 80 mg

Concentrato per infusione

Numero di AIC: EU/1/95/002/002

Facciata 4

TAXOTERE (docetaxel) 80 mg

Concentrato per infusione

Facciata 5

TAXOTERE (docetaxel) 80 mg

Concentrato per infusione

Facciata 6

Lotto n° :
Data di scadenza:

BLISTER - TAXOTERE (docetaxel) 80 mg

TAXOTERE 80 mg

TAXOTERE

(docetaxel) 80 mg

SOLVENTE per

TAXOTERE

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce

Logo Rhône-Poulenc Rorer

ETICHETTE PER I FLACONCINI

TAXOTERE (docetaxel) 80 mg

TAXOTERE 80 mg

TAXOTERE (docetaxel) 80 mg
Concentrato per infusione
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 94,4 mg/2,36 ml

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

SOLVENTE

SOLVENTE per TAXOTERE 80 mg
etanolo al 13% (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 7,33 ml

Per l'uso leggere le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo Rhône-Poulenc Rorer

B-FOGLIETTI ILLUSTRATIVI

FOGLIO ILLUSTRATIVO - TAXOTERE (docetaxel) 20 mg

Leggete attentamente questo foglio illustrativo, è il riassunto delle informazioni su TAXOTERE che possono essere importanti per voi. Se avete domande o non siete sicuri di qualche aspetto che riguardi il vostro trattamento, chiedete ulteriori informazioni al vostro medico, all'infermiere o al farmacista ospedaliero. Conservate questo foglio illustrativo in un posto sicuro, potreste averne bisogno di nuovo come riferimento.

1. QUALI SONO LE CARATTERISTICHE GENERALI DI TAXOTERE?

Che cosa è TAXOTERE?

Il principio attivo di TAXOTERE è il docetaxel, un sostanza derivante dagli aghi dell'albero di tasso. Il Docetaxel appartiene al gruppo di sostanze antitumorali chiamate taxoidi.

Chi commercializza TAXOTERE?

TAXOTERE è commercializzato da:

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Chi produce TAXOTERE?

Il produttore di TAXOTERE è:

Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

2. PER QUALE SCOPO SI USA TAXOTERE?

TAXOTERE è stato prescritto dal vostro medico per il trattamento del tumore della mammella.

3. COME E' STATA STUDIATA L'EFFICACIA DI TAXOTERE?

TAXOTERE si e dimostrato efficace nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente una terapia per il tumore della mammella, tuttavia non sono stati ancora completati studi di confronto con altri farmaci.

4. QUANDO NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO TAXOTERE?

TAXOTERE NON DOVRÀ' ESSERE USATO SE:

- nel passato si è avuta esperienza di reazioni allergiche gravi al farmaco stesso o al polisorbato 80, che é contenuto nel prodotto;
- la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa;
- soffrite di gravi disturbi al fegato;
- in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

5. CHE COSA SI DEVE FARE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE?

Prima della somministrazione di TAXOTERE è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l'attività del fegato è sufficiente.
Vi sarà chiesto di assumere compresse di corticosteroidi un giorno prima della somministrazione di TAXOTERE e di continuare nei 4 giorni successivi, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di TAXOTERE, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di liquidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe o aumento di peso).

6. CHE COSA E' NECESSARIO SAPERE CIRCA LA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE?

TAXOTERE vi sarà somministrato tramite infusione endovenosa. L'infusione avrà la durata approssimativa di 1 ora e avverrà in ospedale.

La dose dipenderà dal vostro peso e dalle vostre condizioni generali. Il vostro medico calcolera la superficie corporea in metri quadri (m^2). La dose usuale di TAXOTERE è di 100 mg/m^2.

L'infusione vi verra normalmente somministrata una volta ogni 3 settimane.

IL VOSTRO MEDICO POTRA VARIARE LA DOSE E LA FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE IN RELAZIONE AGLI ESAMI DEL SANGUE, ALLE VOSTRE CONDIZIONI GENERALI E ALLA VOSTRA RISPOSTA A TAXOTERE. SE AVETE DOMANDE IN MERITO AL TRATTAMENTO, CHIEDETE AL VOSTRO MEDICO, INFERMIERE O FARMACISTA OSPEDALIERO.

7. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE IN CONCOMITANZA CON ALTRI MEDICINALI?

E' sconsigliabile fare uso di altri medicinali senza avere informato il vostro medico in quanto vi possono essere interazioni tra TAXOTERE e altri farmaci.

Dite al vostro medico se state assumendo dei medicinali che vi sono stati prescritti o che avete acquistato senza ricetta.

8. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE DURANTE LA GRAVIDANZA O L'ALLATTAMENTO ?

TAXOTERE NON deve essere somministrato in caso di gravidanza o se si è in procinto di dare inizio ad una gravidanza. Si devono adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia con TAXOTERE. Se durante il trattamento doveste rimanere gravide, informate immediatamente il vostro medico.

NON dovete allattare durante la terapia con TAXOTERE

SE AVETE INTENZIONE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA O DI ALLATTARE PARLATENE COL VOSTRO MEDICO.

9. E' POSSIBILE GUIDARE E USARE MACCHINARI DURANTE LA TERAPIA CON TAXOTERE ?

Non ci sono ragioni per cui non si possa guidare durante la terapia con TAXOTERE se non in caso di insorgenza di capogiri o se non si è sicuri delle proprie condizioni fisiche.

10. TAXOTERE PROVOCA EFFETTI COLLATERALI ?

Dovete tenere presente che TAXOTERE, come pure gli altri medicinali, causa effetti collaterali. Il vostro medico ne parlerà con voi e vi spiegherà i rischi e i benefici del trattamento.

Durante l'infusione in ospedale si possono verificare:

- Reazioni allergiche caratterizzate da uno o più dei seguenti sintomi: vampate, arrossamento della cute di tutto il corpo, prurito, senso di costrizione toracica, dolore alla schiena; difficoltà di respiro, febbre o brividi. Le vostre condizioni verranno attentamente controllate durante il trattamento.

SE DOVESSE MANIFESTARSI QUALCUNO DI QUESTI EFFETTI, CHIAMATE IMMEDIATATAMENTE IL VOSTRO MEDICO.

Nell'intervallo tra due infusioni di TAXOTERE si possono verificare:

- diminuzione del numero di globuli rossi o di globuli bianchi (questi ultimi sono importanti nel combattere le infezioni) e delle piastrine, aumento degli enzimi epatici (da cui deriva la necessità di effettuare regolarmente esami del sangue);

- febbre (aumento della temperatura). Se vi aumenta la temperatura, dovete chiamare immediatamente il vostro medico;

- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può causare desquamazione della cute; variazione del colore delle unghie che possono in se- guito staccarsi;

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, aumento di peso;
- senzazione di intorpidimento o formicolio o dolore alle articolazioni o ai muscoli, debolezza;
- disturbi all' apparato digerente compresi vomito e diarrea, infiammazione della bocca;
- perdita temporanea di capelli. Alla fine del trattamento la crescita dei capelli torna normale;
- ipotensione, battito cardiaco irregolare o accelerato;
- dolore, arrossamento e secchezza della cute, flebite (infiammazione delle vene) e gonfiore nel sito di infusione;
- stanchezza.

VI PUO' CAPITARE DI AVERE UNO O PIU' DI QUESTI SINTOMI: ASSICURATEVI CHE IL VOSTRO MEDICO NE SIA INFORMATO.

SE DOVESSERO INSORGERE EFFETTI INDESIDERATI DIVERSI DA QUELLI DESCRITTI IN QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO, AVVISARE IL VOSTRO MEDICO.

11. QUANDO E' STATO AGGIORNATO IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ?

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, bedes De kontakte den lokale filial af Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van Rhône-Poulenc Rorer S.A.

For any information about this medicinal product, please contact your local representative of Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Saadaksesi lisätietoja tästä lääkevaimisteesta ota yhteyttä Rhône-Poulenc Rorer S.A.:n paikalliseen edustajaan.

Pour toute information concernant ce medicament, merci de contacter le representant dans votre pays de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Bei Anfragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an Ihre Rhône-Poulenc Rorer S.A. Landesvertretung.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε οπως επικοινωνησετε με τον κατα τοπους αντιπροσωπο της Rhone-Poulenc Rorer S.A.

Per ogni informazione su questa specialità medicinale, si prega di contattare il vostro rappresentante locale della Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Para qualquer informação sobre este medicamento e favor contactar o seu representante local da Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Por favor, para cualquier información sobre este medicamento contacte con su representante local de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

För vidare information om detta läkemedel, kontakta Ditt lokala ombud för Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Belgique/ Belgien/ België
Boulevard Sylvain
Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Danmark
Topstykket 12
3460 Birkerød

☎ (45) 42 81 28 88

Deutschland
Nattermannallee 1
50829 Köln

☎ (49) (0) 221 509 2046

España
Avenida de Leganés, 62
Apartado 196
28925 Alcorcón (Madrid)

☎ (34)(1) 685 82 00

France
159 avenue Achille Peretti
92200 Neuilly sur Seine

☎ (33)(1) 40 88 84 44

Ελλάδα
Μεσογείων 290
Χολαργός 155 62
Αθήνα

☎ (30)(1) 6546222

Republic of Ireland
14 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock
Co Dublin

☎ (353)(1) 289 8437

Italia
Via G.G. Winckelmann, 2
20146 Milano

☎ (39)(2) 9610 1

Luxembourg
Boulevard Sylvain
Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Nederland
Bovenkerkerweg 6-8
1185 XE Amstelveen

☎ (31)(020) 547 39 22

Österreich
Grinzinger Allee 18-20
A-1190 Wien

☎ (43)(0 222) 1 318 4060-0

Portugal
Centro Empresarial Torres de Lisboa
Rua Tomás da Fonseca,
Torre A, r/c B
1600 Lisboa

☎ (351)(1) 721 55 01

Suomi/ Finland
Maistraatinportti 4 A
PL 96
FIN-00241 Helsinki

☎ (358) (9) 0 476 3800

Sverige
Rundgången 26
Box 33
S-250 53 Helsingborg

☎ (46)(0) 42 25 34 00

United Kingdom
RPR House
52 St Leonard's Road
Eastbourne,
East Sussex BN21 3YG

☎ (44)(0) 1 323 417 125

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI TAXOTERE 20 MG CONCENTRATO PER INFUSIONE CON L'APPOSITO SOLVENTE

E' IMPORTANTE CHE LEGGIATE L'INTERA PROCEDURA PRIMA DI PREPARARE SIA LA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE CHE LA SOLUZIONE INFUSIONALE DI TAXOTERE.

1. FORMULAZIONE

TAXOTERE concentrato per infusione è una soluzione chiara, viscosa, di colore giallo chiaro o marroncino, contenente 40 mg/ml di docetaxel (anidro) in polisorbato 80.

Il solvente di TAXOTERE è una soluzione di etanolo al 13% p/p in acqua per preparazioni iniettabili.

2. PRESENTAZIONE

TAXOTERE è fornito in flaconcini monodose.

Ogni astuccio contiene un flaconcino di TAXOTERE (20 mg) e un flaconcino del corrispondente solvente per TAXOTERE in blister.

I flaconcini di TAXOTERE devono essere conservati in frigorifero e protetti dalla luce intensa.

La stabilità di TAXOTERE 20 mg in queste condizioni è di 12 mesi.

2.1 Flaconcini di TAXOTERE 20 mg:

- Il flaconcino di TAXOTERE 20 mg, ha una capacità di 7 ml, è in vetro chiaro con una capsula verde rimovibile.
- Il flaconcino di TAXOTERE 20 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
- Ogni flaconcino di TAXOTERE 20 mg contiene 0,59 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 23,6 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita (si veda paragrafo 4) dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE , il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 2 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 20 mg per flaconcino.

2.2 Solvente per i flaconcini di TAXOTERE 20 mg:

- Il solvente per TAXOTERE 20 mg è contenuto in un flaconcino di 7 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
- Il solvente per TAXOTERE 20 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
- Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE 20 mg contiene 1,83 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE 20 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE 20 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

3. RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

4.1 PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE (10 MG DI DOCETAXEL/ML)

4.1.1 Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.

4.1.2 Utilizzando una siringa graduata con ago, estrarre in asepsi l'intero contenuto del flaconcino di solvente per TAXOTERE

4.1.3 Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE

4.1.4 Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

4.1.5 Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).
La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel ed è stabile per 8 ore in frigorifero o a temperatura ambiente.

4.2 PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE DA INFONDERE

4.2.1 Per ottenere **la dose richiesta** per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume **corrispondente** di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.

4.2.2 Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 240 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,9 mg/ml.

4.2.3 Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

4.2.4 La soluzione infusionale di TAXOTERE deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa il più presto possibile dopo la sua preparazione, per infusione della durata di 1 ora a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

4.2.5 Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione infusionale di TAXOTERE deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

5. MODALITA' DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

FOGLIO ILLUSTRATIVO - TAXOTERE (docetaxel) 80 mg

Leggete attentamente questo foglio illustrativo, è il riassunto delle informazioni su TAXOTERE che possono essere importanti per voi. Se avete domande o non siete sicuri di qualche aspetto che riguardi il vostro trattamento, chiedete ulteriori informazioni al vostro medico, all'infermiere o al farmacista ospedaliero. Conservate questo foglio illustrativo in un posto sicuro, potreste averne bisogno di nuovo come riferimento.

1. QUALI SONO LE CARATTERISTICHE GENERALI DI TAXOTERE?

Che cosa è TAXOTERE?

Il principio attivo di TAXOTERE è il docetaxel, un sostanza derivante dagli aghi dell'albero di tasso. Il Docetaxel appartiene al gruppo di sostanze antitumorali chiamate taxoidi.

Chi commercializza TAXOTERE?

TAXOTERE è commercializzato da:

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Chi produce TAXOTERE?

Il produttore di TAXOTERE è:

Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

2. PER QUALE SCOPO SI USA TAXOTERE?

TAXOTERE è stato prescritto dal vostro medico per il trattamento del tumore della mammella.

3. COME E' STATA STUDIATA L'EFFICACIA DI TAXOTERE?

TAXOTERE si e dimostrato efficace nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente una terapia per il tumore della mammella, tuttavia non sono stati ancora completati studi di confronto con altri farmaci.

4. QUANDO NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO TAXOTERE?

TAXOTERE NON DOVRÀ ESSERE USATO SE:

- nel passato si è avuta esperienza di reazioni allergiche gravi al farmaco stesso o al polisorbato 80, che é contenuto nel prodotto;
- la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa;
- soffrite di gravi disturbi al fegato;
- in stato di gravidanza o durante l' allattamento.

5. CHE COSA SI DEVE FARE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE?

Prima della somministrazione di TAXOTERE è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l'attività del fegato è sufficiente.
Vi sarà chiesto di assumere compresse di corticosteroidi un giorno prima della somministrazione di TAXOTERE e di continuare nei 4 giorni successivi, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di TAXOTERE, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di liquidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe o aumento di peso).

6. CHE COSA E' NECESSARIO SAPERE CIRCA LA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE?

TAXOTERE vi sarà somministrato tramite infusione endovenosa. L'infusione avrà la durata approssimativa di 1 ora e avverrà in ospedale.

La dose dipenderà dal vostro peso e dalle vostre condizioni generali. Il vostro medico calcolerà la superficie corporea in metri quadri (m^2). La dose usuale di TAXOTERE è di 100 mg/m2.

L'infusione vi verrà normalmente somministrata una volta ogni 3 settimane.

IL VOSTRO MEDICO POTRÀ VARIARE LA DOSE E LA FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE IN RELAZIONE AGLI ESAMI DEL SANGUE, ALLE VOSTRE CONDIZIONI GENERALI E ALLA VOSTRA RISPOSTA A TAXOTERE. SE AVETE DOMANDE IN MERITO AL TRATTAMENTO, CHIEDETE AL VOSTRO MEDICO, INFERMIERE O FARMACISTA OSPEDALIERO.

7. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE IN CONCOMITANZA CON ALTRI MEDICINALI ?

E' sconsigliabile fare uso di altri medicinali senza avere informato il vostro medico in quanto vi possono essere interazioni tra TAXOTEREe altri farmaci.

Dite al vostro medico se state assumendo dei medicinali che vi sono stati prescritti o che avete acquistato senza ricetta.

8. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE DURANTE LA GRAVIDANZA O L'ALLATTAMENTO ?

TAXOTERE NON deve essere somministrato in caso di gravidanza o se si è in procinto di dare inizio ad una gravidanza. Si devono adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia con TAXOTERE. Se durante il trattamento doveste rimanere gravide, informate immediatamente il vostro medico.

NON dovete allattare durante la terapia con TAXOTERE.

SE AVETE INTENZIONE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA O DI ALLATTARE PARLATENE COL VOSTRO MEDICO.

9. E' POSSIBILE GUIDARE E USARE MACCHINARI DURANTE LA TERAPIA CON TAXOTERE ?

Non ci sono ragioni per cui non si possa guidare durante la terapia con TAXOTERE se non in caso di insorgenza di capogiri o se non si è sicuri delle proprie condizioni fisiche.

10. TAXOTERE PROVOCA EFFETTI COLLATERALI ?

Dovete tenere presente che TAXOTERE, come pure gli altri medicinali, causa effetti collaterali. Il vostro medico ne parlerà con voi e vi spiegherà i rischi e i benefici del trattamento.

Durante l'infusione in ospedale si possono verificare:

- Reazioni allergiche caratterizzate da uno o più dei seguenti sintomi: vampate, arrossamento della cute di tutto il corpo, prurito, senso di costrizione toracica, dolore alla schiena; difficoltà di respiro, febbre o brividi. Le vostre condizioni verranno attentamente controllate durante il trattamento.

SE DOVESSE MANIFESTARSI QUALCUNO DI QUESTI EFFETTI, CHIAMATE IMMEDIATATAMENTE IL VOSTRO MEDICO.

Nell'intervallo tra due infusioni di TAXOTERE si possono verificare:

- diminuzione del numero di globuli rossi o di globuli bianchi (questi ultimi sono importanti nel combattere le infezioni) e delle piastrine, aumento degli enzimi epatici da cui deriva la necessità di effettuare regolarmente esami del sangue);

- febbre (aumento della temperatura). Se vi aumenta la temperatura, dovete chiamare immediatamente il vostro medico;

- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può causare desquamazione della cute; variazione del colore delle unghie che possono in se- guito staccarsi;

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, aumento di peso;

- senzazione di intorpidimento o formicolio o dolore alle articolazioni o ai muscoli, debolezza;

- disturbi all' apparato digerente compresi vomito e diarrea, infiammazione della bocca;

- perdita temporanea di capelli. Alla fine del trattamento la crescita dei capelli torna normale;

- ipotensione, battito cardiaco irregolare o accelerato;

- dolore, arrossamento e secchezza della cute, flebite (infiammazione delle vene) e gonfiore nel sito di infusione;

- stanchezza.

VI PUO' CAPITARE DI AVERE UNO O PIU' DI QUESTI SINTOMI: ASSICURATEVI CHE IL VOSTRO MEDICO NE SIA INFORMATO.

SE DOVESSERO INSORGERE EFFETTI INDESIDERATI DIVERSI DA QUELLI DESCRITTI IN QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO, AVVISARE IL VOSTRO MEDICO.

11. QUANDO E' STATO AGGIORNATO IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ?

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, bedes De kontakte den lokale filial af Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van Rhône-Poulenc Rorer S.A.

For any information about this medicinal product, please contact your local representative of Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Saadaksesi lisätietoja tästä lääkevaimisteesta ota vhteyttä Rhône-Poulenc Rorer S.A.:n paikalliseen edustajaan.

Pour toute information concernant ce medicament, merci de contacter le representant dans votre pays de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Bei Anfragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an Ihre Rhône-Poulenc Rorer S.A. Landesvertretung.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε οπως επικοινωνησετε με τον κατα τοπους αντιπροσωπο της Rhone-Poulenc Rorer S.A.

Per ogni informazione su questa specialità medicinale, si prega di contattare il vostro rappresentante locale della Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Para qualquer informação sobre este medicamento e favor contactar o seu representante local da Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Por favor, para cualquier información sobre este medicamento contacte con su representante local de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

För vidare information om detta läkemedel, kontakta Ditt lokala ombud för Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Belgique/ Belgien/ België
Boulevard Sylvain
Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Danmark
Topstykket 12
3460 Birkerød

☎ (45) 42 81 28 88

Deutschland
Nattermannallee 1
50829 Köln

☎ (49) (0) 221 509 2046

España
Avenida de Leganés, 62
Apartado 196
28925 Alcorcón (Madrid)

☎ (34)(1) 685 82 00

France
159 avenue Achille Peretti
92200 Neuilly sur Seine

☎ (33)(1) 40 88 84 44

Ελλάδα
Μεσογείων 290
Χολαργός 155 62
Αθήνα

☎ (30)(1) 6546222

Republic of Ireland
14 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock
Co Dublin

☎ (353)(1) 289 8437

Italia
Via G.G. Winckelmann, 2
20146 Milano

☎ (39)(2) 9610 1

Luxembourg
Boulevard Sylvain
Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Nederland
Bovenkerkerweg 6-8
1185 XE Amstelveen

☎ (31)(020) 547 39 22

Österreich
Grinzinger Allee 18-20
A-1190 Wien

☎ (43)(0 222) 1 318 4060-0

Portugal
Centro Empresarial
Torres de Lisboa
Rua Tomás da Fonseca,
Torre A, r/c B
1600 Lisboa

☎ (351)(1) 721 55 01

Suomi/ Finland
Maistraatinportti 4 A
PL 96
FIN-00241 Helsinki

☎ (358) (9) 0 476 3800

Sverige
Rundgången 26
Box 33
S-250 53 Helsingborg

☎ (46)(0) 42 25 34 00

United Kingdom
RPR House
52 St Leonard's Road
Eastbourne,
East Sussex BN21 3YG

☎ (44)(0) [illegible] 417 125

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI TAXOTERE 80 MG CONCENTRATO PER INFUSIONE CON L'APPOSITO SOLVENTE

E' IMPORTANTE CHE LEGGIATE L'INTERA PROCEDURA PRIMA DI PREPARARE SIA LA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE CHE LA SOLUZIONE INFUSIONALE DI TAXOTERE.

1. FORMULAZIONE

TAXOTERE concentrato per infusione è una soluzione chiara, viscosa, di colore giallo chiaro o marroncino, contenente 40 mg/ml di docetaxel (anidro) in polisorbato 80.

Il solvente di TAXOTERE e una soluzione di etanolo al 13% p/p in acqua per preparazioni iniettabili.

2. PRESENTAZIONE

TAXOTERE è fornito in flaconcini monodose.

Ogni astuccio contiene un flaconcino di TAXOTERE (80 mg) e un flaconcino del corrispondente solvente per TAXOTERE in blister.

I flaconcini di TAXOTERE devono essere conservati in frigorifero e protetti dalla luce intensa.

La stabilità di TAXOTERE 80 mg in queste condizioni è di 15 mesi.

2.1 flaconcini di TAXOTERE 80 mg:

- Il flaconcino di TAXOTERE 80 mg, ha una capacità di 15 ml, e in vetro chiaro con una capsula rossa rimovibile.
- Il flaconcino di TAXOTERE 80 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
- Ogni flaconcino di TAXOTERE 80 mg contiene 2,36 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 94,4 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita (si veda paragrafo 4) dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE, il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 8 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 80 mg per flaconcino.

2.2 Solvente per i flaconcini di TAXOTERE 80 mg:

- Il solvente per TAXOTERE 80 mg è contenuto in un flaconcino di 15 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
- Il solvente per TAXOTERE 80 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
- Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE 80 mg contiene 7,33 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE 80 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE 80 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

3. RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE e un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

4.1 PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE (10 MG DI DOCETAXEL/ML)

4.1.1 Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.

4.1.2 Utilizzando una siringa graduata con ago, estrarre in asepsi l'intero contenuto del flaconcino di solvente per TAXOTERE

4.1.3 Iniettare **l'intero** contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE

4.1.4 Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

4.1.5 Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).
La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel ed è stabile per 8 ore in frigorifero o a temperatura ambiente.

4.2 PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE DA INFONDERE

4.2.1 Per ottenere **la dose richiesta** per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume **corrispondente** di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.

4.2.2 Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 240 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,9 mg/ml.

4.2.3 Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

4.2.4 La soluzione infusionale di TAXOTERE deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa il più presto possibile dopo la sua preparazione, per infusione della durata di 1 ora a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

4.2.5 Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione infusionale di TAXOTERE deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

5. MODALITA' DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

97A3571

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(9651405) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
— presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;
— presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1997

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1997
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1997 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1997

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:
- annuale ... L. 440.000
- semestrale ... L. 250.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale ... L. 360.000
- semestrale ... L. 200.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i soli provvedimenti non legislativi:
- annuale ... L. 100.000
- semestrale ... L. 60.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale ... L. 92.500
- semestrale ... L. 60.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale ... L. 236.000
- semestrale ... L. 130.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale ... L. 92.000
- semestrale ... L. 59.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale ... L. 231.000
- semestrale ... L. 126.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:
- annuale ... L. 950.000
- semestrale ... L. 514.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso tipo A2):
- annuale ... L. 850.000
- semestrale ... L. 450.000

Integrando con la somma di **L. 126.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1997.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale Concorsi ed esami*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	140.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	91.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1997
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	410.000
Abbonamento semestrale	L.	245.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082145/85082189